

Pécsi Tudományegyetem

Kémia Doktori Iskola

Jódalkének szintézise és alkalmazása palládium-katalizált karbonilezési reakciókban

PhD értekezés tézisei

Farkas Roland

Témavezető:

Dr. Kollár László

egyetemi tanár

PÉCS, 2015

I. Bevezetés

Az átmenetifém-katalizált karbonilezési reakciók tárgyalása a szerteágazó kutatásoknak köszönhetően több megközelítés szerint történhet.

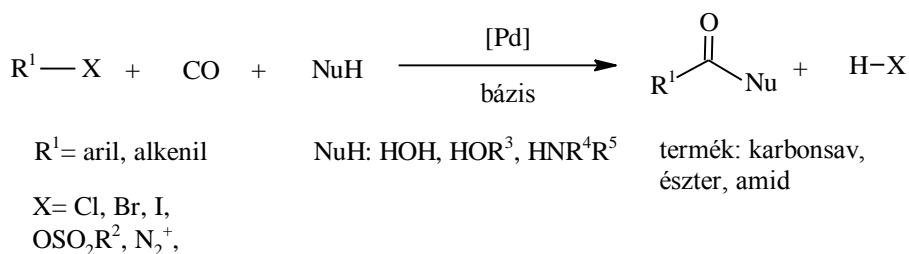
A vizsgált átmenetifém tulajdonságait, a koordináció módjait alapvetően meghatározzák a hozzá kapcsolható ligandumok elektronikus és szterikus sajátosságai. A már kapcsolódó ligandumok szerkezeti/elektronszerkezeti sajátosságaik révén a további ligandumok koordinációját is jelentős mértékben befolyásolják. E tényezőkkel nagymértékben összefüggésbe hozható a katalizátorrendszer aktivitása, a reakciók hatékonyságának, a reakciók szelektivitásának kérdése. Egy helyesen megválasztott ligandum sokszor ideális feltételeket teremt a kívánt reakció megvalósulásához.

Az említetteken felül a szerkezet–reaktivitás összefüggések alapos megismerése, a megfelelő szubsztrátumok kiválasztása is olyan tényező, amely a reakció sikeres kimenetele szempontjából, a kívánt céltermékek eléréséhez elengedhetetlen.

Mindezek mellett a katalitikus alkalmazások költséghatékonyság és környezetbarát szempontok alapján történő tervezése, az enyhe reakciókörülmények, a kevés melléktermék, a szubsztrátumok könnyű beszerezhetősége és azok alacsony előállítási költsége mind-mind fontos tényezők. (A szintézisek szempontjából a 'zöldkémia' alapelveinek figyelembe vétele egyre nagyobb jelentőségre tett szert.)

A karbonilezési reakciók segítségével ily módon egyszerű modellvegyületek, de bonyolult felépítésű, nagy térkitöltésű szerves molekulák szintetikus intermedierei is előállíthatók.

A karbonilezési reakciók szubsztrátumaiként alkalmazott vegyületek között kiterjedten kutattak a különböző halogén-származékok, köztük az általam is vizsgált telítetlen halogenidek.



1. ábra: A karbonilezési reakciók szubsztrátumai, és azok reakciói

A szubsztrátum koordinálódásával kapcsolatosan fontos megjegyeznünk, hogy az alkenil-halogenid elektronikusan telítetlen fém-komplexhez történő oxidatív addíciójának a sebessége az alkenil-jodidok esetében a legnagyobb. A szubsztrátumok szerkezete természetesen befolyásolja a szén-halogén kötés energiáját, de további egyszerű aril-, heteroaril- és alkenil-jodidok, valamint bonyolultabb vegyületek (pl. szteroid származékok) is alkalmazhatóak.

A jódalkének palládium-katalizált karbonilezési reakciói fontos és széles körben alkalmazott reakciók a különböző aromás és α -telítetlen karbonsavszármazékok szintézisében. Különböző amin és alkohol nukleofilek jelenlétében karbonsavamidok és karbonsavészterek állíthatók elő. A reakciók hatékonyságát és jelentőségét egyszerű modellvegyületek szintéziséen keresztül és biológiai fontosságú szerkezetek kialakításával is szemléltethetjük. A reakciók alkalmazásának jelentősége elsősorban abban áll, hogy olyan karbonsavamidokat is előállíthatunk ezzel a módszerrel egyszerű kiindulási vegyületekből, amelyeket a hagyományos karbonsav–karbonsav halogenid–karbonsavamid útvonalat követve nehéz lenne szintetizálni.

Számomra a palládium-katalizált karbonilezési reakciók vizsgálatában az alkalmazható szubsztrátumok szerkezetének sokfélesége volt az a kutatási terület, ami felkeltette az érdeklődésemet a téma iránt. Doktori értekezésemben ezért elsősorban az előállított szubsztrátumokból szerkezetének szisztematikus változtatásával vizsgáltam a katalizátorrendszer működését, az aminokarbonilezési reakció sajátosságait.

II. Célkitűzések

- Újszerű, jó távozó csoportként jódot tartalmazó telítetlen szubsztrátumok előállítása és alkalmazása enol-triflát analógokként.
- Az előállított jódkén modellvegyületek szerkezet–reaktivitás vizsgálata. A katalizátorrendszer egyes szerkezeti sajátságokkal szemben mutatott toleranciájának vizsgálata (funkcióscsoport tolerancia, kettős-kötés helyzete, sztérikus és sztereokémiai sajátságok).
- Új típusú, telítetlen karbonsavamidok és karbonsavészterek homogénkatalitikus előállítása *N*- és *O*-nukleofilek felhasználásával.
- A különböző kísérleti körülmények hatásának vizsgálata a termékösszetételre (CO nyomás, reakcióidő, hőmérséklet, *O*- és *N*-nukleofilek, stb.).
- Az előállított szubsztrátumok és a már egyedi szubsztituensekkel rendelkező telítetlen karbonsavamidok és karbonsavészterek szerkezeti azonosítása (GC-MS, IR, NMR), a reakciólépések optimalizálása.

III. Alkalmazott módszerek

A laboratóriumi munkában inert Schlenk-technikát csak a jódbeviteli és a karbonilezési reakciók során alkalmaztam, a nagynyomású kísérletekhez pedig autokláv-technikát használtam. A nagy nyomás alatti a szintetikus munkát 100 ml-es rozsdamentes acélból készült autoklávban hajtottam végre.

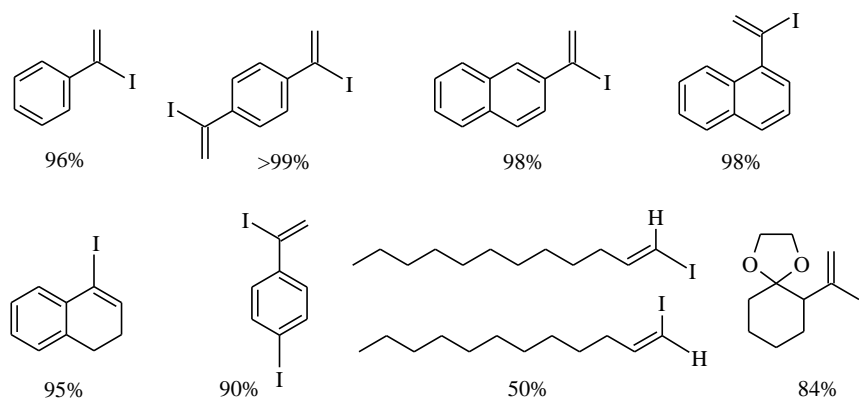
A kísérletek után a konverziókat és a termékeloszlást GC/MS készülékkel állapítottam meg. A reakciótermékek karakterizálását GC/MS, ^1H - és ^{13}C -NMR, valamint IR és elemanalízis mérésekkel végeztem.

IV. Eredmények

Doktori munkámban amino- és alkokikarbonilezési reakciók új típusú szubsztátumait állítottam elő a hagyományos keton-hidrazon-jódalkén szintetikus útvonalat követve. A karbonilezési reakciók során alkalmazott Pd(0)-PPh₃-katalizátorrendszert *in situ* állítottam elő a palládium(II)-acetát katalizátor prekursorból. Az amino- és alkokikarbonilezési reakciókban vizsgáltam a reakciókörülmények konverzióra és termékösszetételre gyakorolt hatását, az előállított szubsztátumok szerkezet-reaktivitás összefüggéseit és a kemoselektivitást befolyásoló körülményeket.

Eredményeim az alábbiakban foglalom össze:

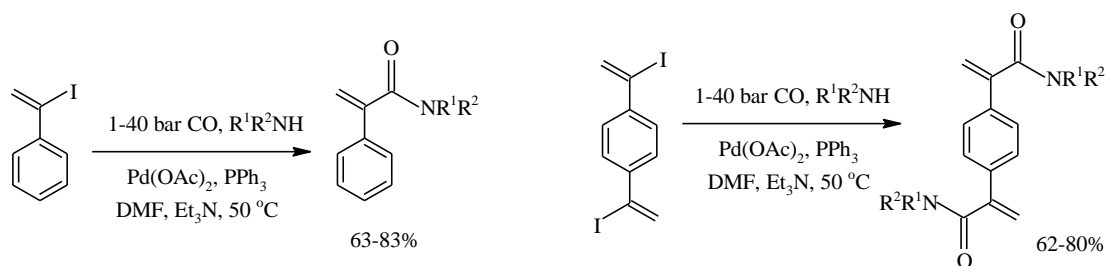
1. Sikeresen állítottam elő aromás, az oldalláncban, illetve az anellált gyűrűben jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó modellvegyületeket, aril-jodid és alkenil-jodid funkciós csoportot egyaránt tartalmazó szubsztátumot, nyíltláncú jódalként és oldalláncban jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó spiro-származék aliciklusos vegyületet (2. ábra). A kísérletek során minden esetben gyakorlati jelentőségű, vagy kiemelkedő hozamokat értem el.



2. ábra: Az előállított jódalkén szubsztátumok szerkezete

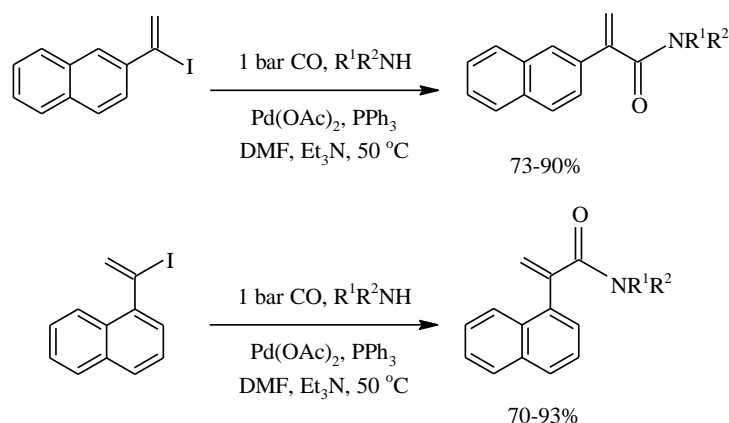
2. Az α -jódstirol és α,α' -dijód-1,4-divinilbenzol szubsztátumok esetében gyakorlatilag teljes konverziókkal kaptam a megfelelő *N*-szubsztituált 2-fenilakrilamidokat (3. ábra). Az α -jódstirolal az aromás és a szterikusan gátolt szekunder aminok reakciójában is kiváló hozamokat értem el, az α,α' -dijód-1,4-divinilbenzollal pedig csak az alacsony reaktivitású, kis bázicitású anilin nukleofil nem adott kielégítő eredményt. A reakciókban kis és nagy szén-monoxid nyomás mellett is csak a megfelelő

karbonsavamidokat kaptam, kettős CO-beékelődést nem figyeltem meg, azaz a vizsgált nyomástartományban a reakció kiváló kemoszelektivitással játszódik le.



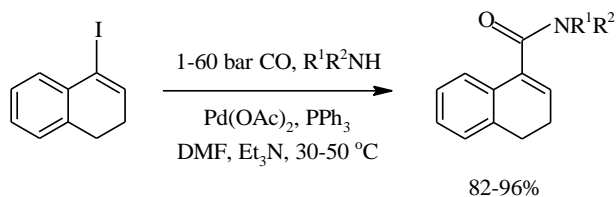
3. ábra: α -Jódsztirol és α,α' -dijód-1,4-divinilbenzol aminokarbonilezési reakciói

3. Az 1-(α -jódvinil)naftalin és a 2-(α -jódvinil)naftalin esetében ugyancsak teljes konverziókat tapasztaltam, a termékeket atmoszférikus CO nyomás mellett kiváló izolált hozamokkal kaptam meg (4. ábra). A reakciók során ezeknél a szubsztrátumoknál sem kaptam ketokarbonsavamidokat, a kemoszelektív reakciók termékei az anilin nukleofil kivételével nagy reaktivitásokat tükröznek. A megnövekedett reaktivitást az észtereket eredményező alkoxikarbonilezés során is megfigyeltem.



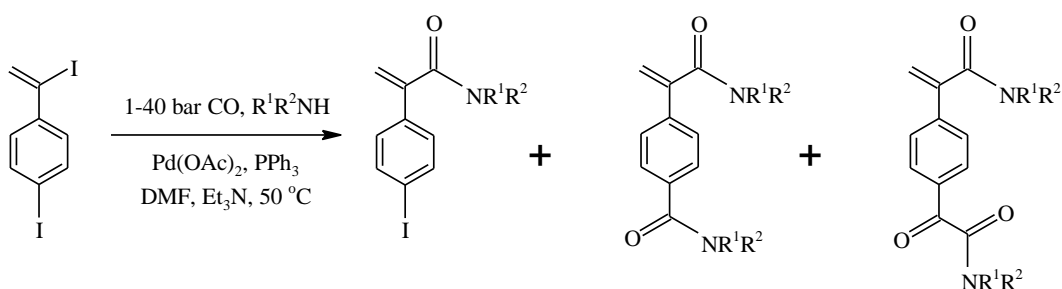
4. ábra: 1-(α -Jódvinil)naftalin és 2-(α -jódvinil)naftalin aminokarbonilezési reakciói

4. Megállapítottam, hogy a megnövekedett reakciókészségű 1-jód-3,4-dihidronaftalinnal a fenti szubsztrátumokhoz képest további hozamnövekedést értem el, az alkalmazott *N*-nukleofilekkel minden esetben (anilin alkalmazásával is) kiváló hozamokat kaptam (5. ábra). Különösen az anilin nukleofil reakciója az, ami a korábbi szubsztrátumok reakcióival összehasonlítva kiváló eredményt ad (86%). A nagyobb reaktivitás az alkenil csoport sztérikusan kevésbé gáltolt elrendeződésével magyarázható, gyorsabb és közvetlen oxidatív addíció útján jön létre a palládium(II)-alkenil intermedier.



5. ábra: 1-Jód-3,4-dihidronaftalin aminokarbonilezési reakciói

5. Megállapítottam, hogy az 1',4-dijódsztirol esetében a karbonilezési reakciók termékösszetételét (6. ábra) jelentős mértékben befolyásolja az aril- és alkenil-jodid szerkezeti rész eltérő reakcióképessége és a CO-nyomás nagysága. A primer és szekunder aminokkal zajló reakciókban mindkét szerkezeti elem oxidatív addíciója bekövetkezett. Atmoszférikus szén-monoxid nyomáson elsősorban a dikarbonsavamid terméket kaptam meg (55-88%), de a nyomás növelésével a karbonsavamid-ketokarbonsavamid irányában kismértékben eltolható volt a reakció. Gyakorlati jelentőségű hozamokat a szekunder aminokkal kaptam.

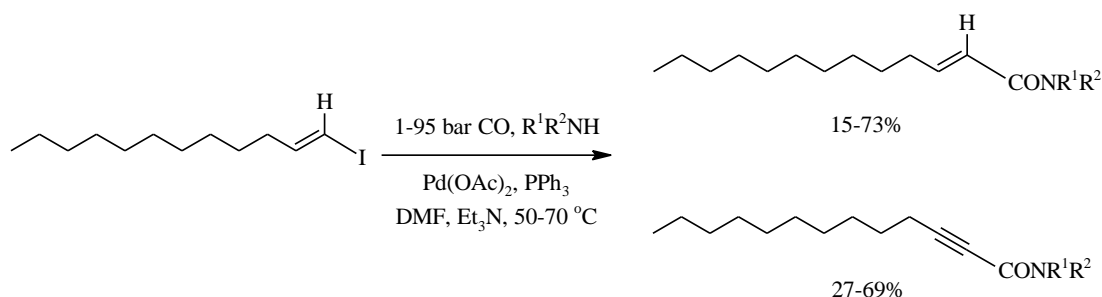


6. ábra: 1',4-Dijódsztirol aminokarbonilezési reakciói

Mivel a jódalkén szerkezeti rész reaktivitása valamivel nagyobb, az aril-jodid reaktivitását a továbbiakban befolyásolták az alkalmazott nukleofil sajátosságai. Jól tükröződött ez az alkalmazott aminosav-észter-hidrokloridok esetében, ahol atmoszférikus szén-monoxid nyomás mellett kemoszелеktívnek tekinthető a reakció, szinte kizárólag a megfelelő monokarbonsavamid-származékokat kaptam (77–90%). Az aril-jodid szerkezeti rész konszekutív reakcióban történő karbonilezésével ily módon vegyes karbonsavamidokat állíthattam elő.

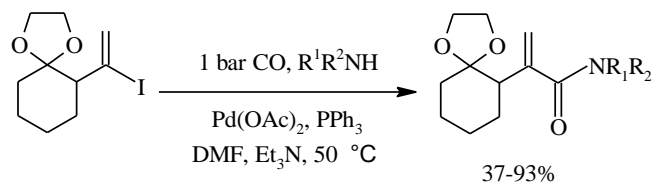
6. Megállapítottam, hogy az (*E*) 1-jód-1-dodecén reakcióiban a termékeloszlás az alkalmazott CO-nyomástól függ (7. ábra). Atmoszférikus szén-monoxid mellett a megfelelő 'alkén-amid' volt a fő termék, a CO-nyomás növelésével azonban az 'alkin-amid' irányába tudtam eltolni a reakciót. A *terc*-butil-amin és a glicin-metilészter

esetében a reakció atmoszférikus nyomáson 'alkén-amidra' kemoszelektívnek tekinthető, a szekunder aminokkal döntően az alkin típusú amidokat kaptam. A korábbiakhoz képest nagyobb CO-nyomás hatását is vizsgáltam, de a reakciók egy esetben sem eredményeztek ketokarbonsavamidokat.



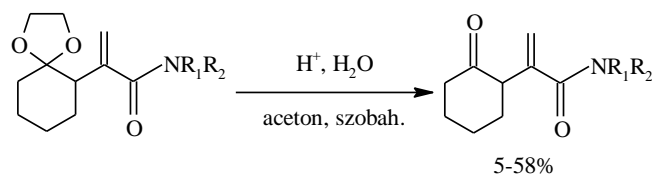
7. ábra: (E)-1-Jód-1-dodecén aminokarbonilezési reakciói

7. Az α -jód-6-vinil-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán karbonilezési reakcióinak termékeit gyakorlatilag teljes konverzióval kaptam. A reakció atmoszférikus CO-nyomáson kemoszelektívnek tekinthető, kizárólag a megfelelő karbonsavamidok keletkeztek (8. ábra). A szubsztrátum reaktivitása elsősorban a primer és szekunder aminok esetében jelentős, ezek alkalmazásával gyakorlati jelentőségű hozamokat kaptam.



8. ábra: Jódvinil-monoketál-származék aminokarbonilezési reakciói

A monokarbonsavamid-származékok hidrolízis reakcióiban (9. ábra) a katalizátor savi erősségének és a *para*-toluolszulfonsav koncentrációjának beállításával a piperidin karbonsavamid-származékra nézve gyakorlati jelentőségű hozamot értem el (58%). Ily módon vegyes karbonsavamid-származékok szintézisére nyílik lehetőség.



9. ábra: Karbonsavamid-monoketál-származékok hidrolízise

Az eljárás témakörében készült publikációk:

1. A. Takács, **R. Farkas**, A. Petz and L. Kollár:
High-yielding Synthesis of 2-Aryl-acrylamides via Homogeneous Catalytic Aminocarbonylation of α -Iodo-styrene and α, α' -Diiodo-1,4-divinylbenzene.
Tetrahedron 64 (2008) 61-66. IF: **2.897**
2. A. Takács, P. Ács, **R. Farkas**, G. Kokotos, L. Kollár:
Homogeneous Catalytic Aminocarbonylation of 1-Iodo-1-dodecene. The Facile Synthesis of Odd-number Carboxamides via Palladium-catalysed Aminocarbonylation.
Tetrahedron 64 (2008) 9874-9878. IF: **2.897**
3. A. Szilágyi, **R. Farkas**, A. Petz, L. Kollár:
High-yielding Palladium-catalysed Aminocarbonylation of 1',4-Diiodostyrene.
Tetrahedron 65 (2009) 4484-4489. IF: **3.219**
4. A. Takács, **R. Farkas**, A. Petz, L. Kollár:
Synthesis of 2-Naphthyl-acrylamides via Homogeneous Catalytic Aminocarbonylation of 1-Iodo-1-naphthyl-ethene Derivatives.
Tetrahedron 65 (2009) 4795-4800. IF: **3.219**
5. **R. Farkas**, E. A. Molnár, P. Ács, A. Takács, L. Kollár:
High-yielding synthesis of 1-carboxamido-3,4-dihydronaphthalenes via palladium-catalyzed aminocarbonylation.
Tetrahedron 69 (2013) 500-504. IF: **2.817**
6. **R. Farkas**, A. Petz, L. Kollár:
Synthesis of 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-yl)acrylamides from 2-Acetylcyclohexanone via Palladium-catalysed Aminocarbonylation.
Monatsh. Chem. (közlésre elfogadva). IF: **1.347**

További publikációk:

1. M. Gergely, **R. Farkas**, A. Takács, A. Petz, L. Kollár:
Synthesis of *N*-picolylcarboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation of iodobenzene and iodoalkenes.
Tetrahedron 70, (2014) 218-224. IF: **2.817**